Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n.

Z U R K E N N T N I S D E R P A R U N G U A L E N F I B R O M E (S O G. K O E N E N - T U M O R E N).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rainer F. Lick
aus Würzburg

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0152

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n.

Z U R K E N N T N I S D E R P A R U N G U A L E N F I B R O M E (S O G. K O E N E N - T U M O R E N).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rainer F. Lick
aus Würzburg

Würzburg 1956

Referent: Professor Dr. med. Hans S c h u e r m a n n

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:

14. Dezember 1956.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S.

	Seite
A. Historischer Überblick	1
B. Pathogenese und Ätiologie	3
C. Klinik der Tumoren	5
D. Gewebsbild der Tumoren	16
E. Klinische Bedeutung der Tumoren	18
F. Differentialdiagnose	24
G. Therapie	26
H. Beobachtungen aus der Universitäts-Hautklinik	26
I. Zusammenfassung	30
K. Literaturverzeichnis	I

Historischer Überblick.

Bei der BOURNEVILLE-PRINGLEschen Krankheit handelt es sich um ein eigenartiges Leiden, bei dem im typischen Falle das Hautorgan und das Zentralnervensystem in kennzeichnender Weise befallen sind. Die Veränderungen im Gesicht beim Adenom sebaceum bestehen in zahlreichen, kleinen gelblichroten, an Talgdrüsen erinnernden Geschwülstchen mit hauptsächlichem Sitz an den seitlichen Nasenfalten und an der Kinnfurche. An der Mundschleimhaut werden meist multiple, bis stecknadelkopfgroße Fibrome und Papillome von wechselnder Farbe, besonders im Bereiche der Oberkiefergingiva, aber auch an anderen Lokalisationen der vorderen Mundhöhle beobachtet. Am Auge treten in seltenen Fällen Netzhautgeschwülste auf. Bemerkenswert sind die vom hinteren oder seitlichen Nagelfalz ausgehenden kleinen gestielten Fibrome, die sog. KOENEN-Tumoren. An der übrigen Haut findet man in mehr oder weniger reicher Aussaat gestielte oder breit aufsitzende Fibrome, eigenartige Sklerosierungen mancher Hautstellen, pigmentierte Naevi oder vitiliginöse Flecke. Geschwulstbildungen an Niere, Herz und Leber werden ebenfalls als Seltenheit beobachtet. Die Hautveränderungen sind entweder in den ersten Kindheitsjahren vorhanden oder zeigen sich erst um die Entwicklungsjahre bzw. werden deutlicher. Die Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems können sehr vielfältig sein: Neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle, Schwachsinn und in seltenen Fällen die Symptomatologie des Hirndruckes.

Der Name tuberöse Sklerose wurde 1880 von BOURNEVILLE geprägt, der bei Epileptikern im Gehirn verhärtete Knoten fand; er beschrieb auch Hautveränderungen im Gesicht und am Hals und Tumorbildung an der Niere. 1890 berichtet PRINGLE, damals Dermatologe am Middlesex-Hospital in London, über einen"Fall von kongenitalem Adenoma"; er beobachtete die typischen Erscheinungen des Adenoma sebaceum im Gesicht und multiple Veränderungen an der übrigen Haut, ferner wies er auf die erbliche Bedingtheit der Krankheit und auf die "low mentality" seiner Patientin hin. Bei der Durchsicht der Originalarbeit konnten wir die Behauptung EHRMANNs, daß PRINGLE KOENEN-Tumoren beim eigenen Fall beschrieben habe, nicht bestätigt finden.

Das Vorkommen von par- und subungualen Fibromen wurde zum ersten Male 1903 von KOTHE im Zusammenhang mit der Beschreibung eines Falles von Adenoma sebaceum in einer Arbeit "Zur Lehre von den Talgdrüsengeschwülsten" ausführlich erwähnt. Der Autor fertigte auch von den exzidierten Tumoren histologische Schnitte an und beschrieb das Gewebsbild genau. In den folgenden Jahren fanden FELLÄNDER, REITMANN, EITNER, HINTZ u.a. diese Tumoren als Nebenbefunde bei ihren Fällen von Adenoma sebaceum. Erst seit einer Arbeit von POLLAND, in der er das isolierte Vorkommen von subungualer Fibromatose eingehend beschrieb, wurde den Geschwülstchen am Nagelfalz mehr Aufmerksamkeit geschenkt.

Während KOTHE bei seiner ersten Beschreibung der Tumoren nur von "aus derbem Bindegewebe bestehenden Gebilden" sprach, gab die Veröffentlichung POLLANDs aus dem Jahre 1916, die den Titel " Fibromatosis subungualis " trug, ihnen den Namen subunguale Fibrome. In der Folgezeit sind unter der Bezeichnung sub-, par- oder periunguale Fibrome oder Papillome entsprechende Veränderungen an den Nagelbetten immer wieder beschrieben worden. 1927 nennt SAALFELD die Tumoren " Papillomata perionychalia " und DOBROTVORSKAJA bezeichnet sie 1929 mit " Fibroma subunguale multiplex". In der französischen Literatur finden sich die Namen "Angiofibrome du limbe unguéal" (DEGOS), "Fibromes des rebords unguéaux (MESTAGH) und " Tumeurs de KOENEN ". (COLOMB et CHARLEUX, DE GRACIANSKY u. BOULLE). Die Amerikaner bezeichnen in ihren entsprechenden Berichten die am Nagelfalz entstandenen Neubildungen mit " Nevoid, subungual tumors " (VALADE), mit " Papilloma of the toe " (ABRAMOWITZ) und mit " Warty and papillomatous lesions of the periungual region as well as of the nail-bed " (KING-SMITH und DIXON und KETRON).

Der in der neueren französischen Literatur gefundene Name KOENEN-Tumoren geht auf eine Veröffentlichung des holländischen Arztes KOENEN in der " Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde " aus dem Jahre 1931 zurück. Unter dem Titel " Een Familiaire, Hereditaire Vorm van Tubereuse Sklerose " berichtet KOENEN von einer Familie, deren Mitglieder in drei Generationen von dem PRINGLE-BOURNEVILLEschen Erbleiden befallen waren.
Der Großvater starb mit 79 Jahren. Seit früher Jugend waren bei

ihm die typischen Veränderungen im Gesicht und in der Lendengegend, " en de gezwellen an de nagelzoomen van vingers en teenen " vorhanden gewesen. Aus seiner Ehe mit einer ganz gesunden Frau entstammten sechs Kinder, von denen drei schon in früher Kindheit starben. Die anderen drei Kinder, die zum Augenblick der Untersuchung alle über vierzig Jahre alt waren, zeigten vielfache Symptome von seiten der Haut und des Gehirns. U.a. wurden bei ihnen subunguale Fibrome gefunden. KOENEN schreibt darüber: " En an de nagelzoomen van de teenen zitten tumoren " oder " en an de nagelzoomen van vingers en teenen heeft zij de kenmerkende gezwellen". Die beiden Enkel des erstgenannten Mannes, die 8 und 10 Jahre alt waren, ließen ebenfalls Anzeichen der Erbkrankheit erkennen; bei ihnen aber waren keine Veränderungen des Nagelbettes vorhanden, die man als subunguale Fibrome hätte ansprechen können. KOENEN, der zwar anschauliche Abbildungen von den Neubildungen an Fingern und Zehen in seiner Arbeit brachte, läßt eine genaue Beschreibung und histologische Untersuchung vermissen.

Auf die Bedeutung der KOENENschen Arbeit hat 1933 KUFS hingewiesen; er sagt, daß sie unsere Kenntnisse von den verschiedenen Erscheinungsformen dieser Erbkrankheit um ein neues Merkmal vermehrt habe. Dazu hat auch der Vortrag KOENENs auf dem Neurologenkongreß in Bordeaux 1931 beigetragen. Ohne aber das Verdienst KOENENs schmälern zu wollen, glauben wir, daß der Name KOTHE-KOENEN-Tumoren der historischen Entwicklung gerechter wird.

Die Pathogenese und Ätiologie.

Es hat lange gedauert, bis man die vielfältigen Erscheinungsformen der BOURNEVILLE-PRINGLEschen Phakomatose als zusammengehörig und durch die gleiche Ursache bedingt ansprach. Ebenso lange hat es auch gedauert, bis man das Wesen der Krankheit erkannt hatte. BOURNEVILLE hielt die Veränderungen im Gehirn für Folgeerscheinungen einer fetalen Enzephalitis. PRINGLE geht auf die Ursache der Veränderungen, die er beschrieben hatte, nicht ein. Wenn auch heute noch die Ansichten hinsichtlich der formalen Genese erheblich auseinandergehen, so wird doch die keimplasmatische Bedingtheit des Leidens

nicht mehr in Zweifel gezogen. Seit den Arbeiten von KURTZ aus dem Jahre 1934 rechnet man das Adenoma sebaceum mit seinen multiplen Mißbildungen zu den naevoiden Systemerkrankungen. Auch bei den KOENEN-Tumoren handelt es sich um anlagemäßig gegebene Fehldifferenzierungen des Hautorgans im Bereiche der Nägel. Man ist heute der Überzeugung, daß die tumorartigen Gebilde am Nagelfalz keine echten Blastome sondern nur Überschußbildungen darstellen. JOSEPHY betont 1936: " Alle diese Geschwülste sind eigentlich keine Geschwülste. Sie sind biologisch ganz anders und im Grunde genau so wenig zu den blastomatösen Gebilden zu rechnen wie etwa ein überzähliger Finger."

Wie alle anderen Hauterscheinungen beim Adenoma sebaceum, so sind auch die KOENEN-Tumoren noch nicht bei der Geburt vorhanden. Die bereits fetal angelegten Entwicklungsstörungen sind in der Lage, sich erst später voll auszuwirken. Besonders die Umstellung im endokrinen Haushalt während der Entwicklungsjahre hat auch ein vermehrtes Auftreten von Nagelfalzfibromen zur Folge. Ebenso scheint die Involution während des Klimakteriums nicht ohne Einfluß zu sein. Manche Autoren sprechen sich für einen Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und erstem Auftreten von KOENEN- Fibromen aus. Auch die beim Morbus PRINGLE gefundenen zystischen Knochendefekte in den Endphalangen werden angeschuldigt, einen formativen Reiz auf die Veränderungen am Nagelfalz ausüben zu können. Über die genaueren klinischen Beobachtungen, die mit der Frage der Ätiologie in Zusammenhang stehen, werden wir in einem späteren Abschnitt berichten.

PRINGLE hat seiner Arbeit, die er im British Journal of Dermatology 1890 veröffentlichte, den Titel " A Congenital Case of Adenoma " gegeben; er hat damit die Erbbedingtheit dieses Leidens erkannt. Die Erblichkeit des Morbus BOURNEVILLE-PRINGLE wurde 1913 zum ersten Male von KUFS bewiesen und später durch ausführliche Sippendarstellungen belegt. Aus KOENENs Arbeit aus dem Jahre 1931 wird ersichtlich, daß auch die nach ihm benannten Tumoren vererbbar sind. Im gleichen Jahre behauptet BUSCH: " Die Erblichkeit der vielfachen Hauterscheinungen des Adenoma sebaceum ist erwiesen. Ob das für die subunguale Fibromatose zutrifft und ob sie zu den Entwicklungsstörungen zu rechnen ist, ist unbewiesen. Aber die Be-

teiligung aller Finger und Zehen sowie das gleichzeitige Auftreten mit den anderen Entwicklungsstörungen spricht dafür."
Die Vererbung folgt dem dominanten Typus und ist offensichtlich heterophän (KUFS), d.h. die Erbanlage kann sich in verschiedener Weise in den einzelnen Organen, also in verschiedenen Phänotypen manifestieren. Gerade bei Verwandten der Probanden ist das Krankheitsbild oft nicht voll ausgebildet, sondern zeigt sich nur als Adenoma sebaceum oder Epilepsie oder als isolierte Netzhaut- oder Nierentumoren. Vielleicht sind die von uns später erwähnten Fälle von isolierter subungualer Fibromatose erste Manifestationen dieser Phakomatose.

D i e K l i n i k d e r T u m o r e n .

Zum ersten Mal hat KOTHE im Jahre 1903 diese Tumoren in einer Arbeit " Zur Lehre von den Talgdrüsengeschwülsten " beschrieben, die er im Archiv für Dermatologie und Syphilis im gleichen Jahre veröffentlichte. Die Veränderungen des Nagelfalzes bei dem 33-jährigen Patienten, der seit Kindheit an multiplen Hauterscheinungen des Adenoma sebaceum PRINGLE litt, hat KOTHE bereits mit ihren charakteristischen Einzelheiten in der Beschreibung des Krankheitsfalles dargestellt:

"An den Händen und Füßen befinden sich Effloreszencen nur im Bereich der Nägel. Die Fingernägel sind mit längsverlaufenden Leisten und oberflächlichen Fissuren versehen. Aus der Matrix sprossen aus allen Nägeln stielförmige, rötliche, stricknadeldicke, mehrere mm lange Gebilde hervor, die durch große Härte ausgezeichnet sind und mit einer scharfen Spitze enden. Auch an den Zehennägeln befinden sich ähnliche Bildungen. Die Nägel beider großer Zehen sind fast völlig geschwunden, angeblich infolge von Verletzungen; die übrigen Nägel ähneln denen der Finger. Die Nagelplatte ist hier jedoch seitwärts oder auf- resp. rückwärts gerichtet, ähnlich wie bei der Onychogryposis. Aus der Nagelplatte wuchern an allen Zehen über hanfkorngroße, rundliche, zum Teil gestielte Knötchen hervor, die zum größten Teil oberhalb der Nagelplatte zu liegen kommen, manchmal aber auch am Nagelbett unterhalb der Nagelplatte hervorkommen."

Unter Vorwegnahme unserer eigenen Einteilung der klinischen Erscheinungsbilder der KOENEN-Tumoren hat KOTHE schon die stecknadelkopfgroßen und die sog. filiformen parungualen Fibrome beschrieben.

Zwei Jahre später hat FELLÄNDER bei einer 42-jährigen Frau, die ebenfalls seit frühester Jugend vielfache Hauterscheinungen der PRINGLE'schen Krankheit aufwies, eine andere Erscheinungsform der periungualen Fibrome aufgezeigt, die wir mit KLINGBEIL als sog. fungiforme Tumoren bezeichnen: "An der rechten großen Zehe an der Basis des Nagels befindet sich ein langgestreckter, bohnengroßer, gestielter Tumor von fester Konsistenz, mit zum Teil gelappter Oberfläche und von gleicher Farbe wie die umgebende Haut." Daneben fand FELLÄNDER noch "medial davon zwei stopfnadeldicke, langgestreckte Bildungen, die sich von der Nagelbasis vorwärts über den Nagel legen, und am Ringfinger der linken Hand an der Nagelbasis einen erbsengroßen Tumor, ähnlich dem an der rechten großen Zehe."

In der Folgezeit sind die periungualen Fibrome noch öfters bei Patienten, die an der BOURNEVILLE-PRINGLEschen Krankheit litten, beobachtet worden.

Im vollen Bewußtsein der Unzulänglichkeit jeder Einteilung deskriptiv gewonnener Tatbestände in der Medizin werden wir versuchen, verschiedene morphologische Wachstums- und Erscheinungsformen der subungualen Fibrome zu unterscheiden. KLINGBEIL spricht hinsichtlich des Aussehens der KOENEN-Tumoren von filiformen und von fungiformen Gebilden. Eine Zusammenschau der in der Literatur beschriebenen Formen dieser Nagelfalzgeschwülste zwingt zur weiteren Unterscheidung von runden, hirsekorn- bis stecknadelkopfgroßen Fibromen und als vierter Wachstumsform von ausgedehnter Fibromatose des gesamten Nagelbettes. Als Sonderform ist das in seltenen Fällen auftretende exzessive Wachstum von Nagelfalzfibromen zu erwähnen.

1. Die stecknadelkopfgroßen Fibrome.

Beschrieben von ABRAMOWITZ, BUSCH, HINTZ, MICHELSON, VALADE u.a. treten sie oft als kleine unscheinbare Gebilde in Vielzahl

auf und säumen aneinander gereiht den hinteren und seitlichen Nagelfalz ein. Greifen die Geschwülstchen auch auf das Nagelbett selbst über, was Abstoßung des Nagels zur Folge hat, so gewinnt der befallene Teil ein typisches Aussehen, das DOROTVORSKAJA als "saugwärzchenähnlich" treffend bezeichnet hat. Die Konsistenz ist hart und derb, manchmal tragen die Gebilde feinste, hornartige Spitzen. (HINTZ) Ihre Farbe ist nur selten blaßrot, meist unterscheidet sie sich nicht von der Farbe der umliegenden Haut. Die Größe wird von MICHELSON angegeben: "On nearly every toe are one or more firm papillomas of various sizes, the largest being 3 mm in diameter."

2. Die filiformen Tumoren.

Sie sind rundlich-längliche, stopfnadel-bis stricknadeldicke Gebilde, die am hinteren Nagelfalz entstehen und sich nach vorne über den Nagel ausdehnen und oft mit einer mäßig verhornenden Spitze endigen. Sie treten meist zu mehreren auf und sind durch den gegenseitigen Druck an der Basis abgeplattet. Die Farbe solcher Tumoren, die sich beim Betasten sehr derb anfühlen, weicht meist nicht von der Nagelumgebung ab. Die filiforme Erscheinungsform der KOENEN-Tumoren wurde von BUSCH, FELLÄNDER, DE GRACIANSKI und BOULLE, KLINGBEIL, KOTHE, KURTZ, REITMANN und anderen Autoren beobachtet.

3. Die fungiformen Tumoren.

Die am Anfang erbsen- bis kirschkerngroßen, später bis bohnengroßen KOENEN-Tumoren finden sich häufig einzeln an der entsprechenden Zehe und überwuchern einen Teil des Nagels. Ihre Farbe ist blaß bis lividrot, ihre Konsistenz ist weich, kann aber auch bei diesen größeren Geschwülsten derb und unnachgiebig sein. Infolge ihrer Größe gibt der Druck der Schuhe eher Anlaß zu Schmerzen als bei den oben genannten Formen. Die Oberfläche der Tumoren ist bei den kleineren glatt, bei den größeren unter ihnen ist sie gelappt und papillomatös. Naturgemäß finden sich Erosionen, die an und für sich bei den parungualen Fibromen sehr selten sind, bei den fungiformen Gebilden etwas häufiger. Auf dieses Bild der KOENEN-Tumoren haben ANDERSON, BUSCH, FELDMANN, FELLÄNDER, KLINGBEIL, VALADE u.a. aufmerksam gemacht.

4. Die ausgedehnte Fibromatose des Nagelbettes.

Manchmal treten die Tumoren in einer solchen Zahl auf, daß der Nagel zu Verlust geht und das ganze Nagelbett befallen und papillomatös umgewandelt wird. An Stelle des Nagels sieht man nur eine fleischige, gelappte rote bis blaurote Wucherung. BUSCH berichtet darüber: "Im Anfangsstadium sieht man, daß die Veränderungen zuerst vom hinteren Nagelfalz oder Nagelwall oder an der Wurzel des Nagels entstehen; schieben sich die Papillome oberhalb oder unterhalb der Nagelplatte vor, so wird das Wachstum des Nagels schwer geschädigt und er wird endlich von seinem Bett abgehoben; sein produktiver Teil wird an dieser Stelle entweder zerstört oder nach vorne geschoben, und das ganze Nagelbett bedeckt sich mit Tumoren. Die Nagelbettfläche ist dann vom Nagelfalz bis zu der Grenze, wo sich früher der freie Nagelrand befand, von papillomartigen Tumoren besetzt. Die Veränderungen haben dann die gesamte Matrix von der Nagelwurzel bis zum Nagelsaum ergriffen."
Ähnliches schildert PAROUNAGIAN, wenn er schreibt: "the nails of the toes are absent. Their site is taken up by smooth, firm, fleshy, pedunculated growths, which seem to spring up from beneath the outside of the toe-nails; they measure from one to ten mm and the larger ones are grossly resembling fibromas."
Bei POLLANDs Patienten sind " an den Fußzehen die Nägel von zahlreichen, bis kirschgroßen Gebilden, die sich an den Berührungs gegenseitig abplatten, von allen Seiten ganz überwuchert und in ihrem Wachstum schwer gestört. Die Nägel fehlen ganz oder zeigen nur kümmerliche Hornreste."

5. Exzessives Wachstum der KOENEN-Tumoren.

Diese Tumoren wachsen im Laufe der Zeit zu größeren Gebilden heran, ohne jedoch eine bestimmte Größe zu überschreiten. Gerade ihre begrenzte Wachstumstendenz hatte JOSEPHY 1936 veranlaßt, diese Gebilde als "Überschußbildungen" von den echten Blastomen abzutrennen. Unter den in der Literatur aufgezeichneten Fällen konnten wir nur zwei finden, bei denen das Wachstum der subungualen Fibrome über die Größe der oben geschilderten Formen hinausging. POLLAND beobachtete bei seinen Patienten "am Nagelglied der Mittelzehe des linken Fußes eine pilzhutförmige, über nußgroße, durch den Schuh-

druck breit gequetschte, gelappte Wucherung, deren breit ausladender Rand die beiden Nachbarzehen völlig überdeckt."
NEBENFÜHRER stellte auf dem Dermatologenkongreß zu Budapest im Jahre 1931 eine 74-jährige Frau mit Adenoma sebaceum vor, bei der im Klimakterium die Nägel rissig wurden und im Laufe der folgenden Jahre erbsen- bis apfelgroße Fibrome auftraten.
Wie schon gesagt, stellen diese beiden Fälle Ausnahmen dar.
Als weitere Besonderheit möchten wir erwähnen, daß die Fibrome, die unter dem Nagel sich entwickeln, unter dem freien Rand des Nagels "wurmförmig" hervortreten können, noch bevor das Nagelwachstum schwer geschädigt ist. So beobachtet PAROUNAGIAN bei seinem Falle folgendes: "On the great toe of the left foot two lesions have worked their way anteriorly and protrude from beneath the free border of the nail in a worm-like manner".
In WIMMERs Krankengeschichte lesen wir: " Außerdem ist der Nagel des linken Mittelfingers vorn etwas abgehoben; darunter wird eine Wucherung sichtbar, deren Oberfläche an einer Stelle bloß liegt".

VALADE sah bei seinem Patienten "nevoid subungual tumors under the free borders of the nails", BUTTERWORTH berichtet Ähnliches. Meistens kommt es durch das Wachstum der KOENEN-Tumoren zu einer groben Schädigung der Nagelmatrix und zum Verlust des Nagels.

Nach Beschreibung der morphologischen Formen der KOENEN-Tumoren wenden wir uns nun dem klinischen Bild im Einzelnen zu: In der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle treten die parungualen Fibrome multipel auf. Solitäres Auftreten wird nur berichtet von ABRAMOWITZ (there is a pin-head-sized, elevated, smooth, hard nodule), CARNEY (a solitary subungual fibroma of the fourth finger of the right hand) und FELDMANN (on the right little toe there is a soft little tumor attached to the bed of the nail).

Alle drei Patienten waren noch sehr jung (10, 15 und 20 Jahre), sodaß die Annahme naheliegt, daß es sich bei ihnen um Erstmanifestationen des Leidens am Nagelfalz handeln kann, denen später noch weitere Fibrombildungen folgten. Material über eventuelle Nachuntersuchungen war uns nicht zugänglich.
Ebenso wahrscheinlich ist folgende Annahme, daß infolge der geringen Größe der KOENEN-Tumoren und des geringen Interesses, dem sie bisher

begegneten, solitäre Geschwülste nur selten diagnostiziert und deshalb so wenig beschrieben wurden.

Die Entwicklung der Tumoren wie auch ihr Bestand ist im allgemeinen nicht mit Schmerzen verbunden. Auf die Schmerzlosigkeit der Effloreszenzen weisen besonders die Arbeiten von BUSCH, BUTTERWORTH, HINTZ, KURTZ und VALADE hin. KING-SMITH betont: "The tumors are painless, except on pressure." Es ist selbstverständlich, daß besonders größere Gebilde an den Zehen auf Druck Beschwerden und Schmerzen verursachen können. Bei REITMANN ist zu lesen, daß seinem Patienten " die tumorartigen Gebilde beim Gehen hinderlich waren". POLLAND sagt über seinen Patienten, "daß bei ihm die kleinen warzigen Gebilde allmählich größer wurden und im Laufe der Zeit sich namentlich im Bereiche der Zehen zu Geschwülsten von solcher Größe auswuchsen, daß die Zehen in den Schuhen nicht mehr Platz fanden und durch den Druck beim Gehen Schmerzen entstanden." Bei NEBENFÜHRERs Patientin stellten sich wohl infolge des exzessiven Wachstums heftige Beschwerden ein.

In den Fällen von subungualer Fibromatose sind überwiegend die Zehen betroffen. RICHON schreibt: "A côté de cette richesse tumorale des ongles de piéds le patient ne montre par contre au niveau de tous les ongles de mains que de très legères formations du même ordre." PAROUNAGIAN äußert sich im gleichen Sinne: "On the fingernails there are less growths".
In einer zusammenfassenden Arbeit über Adenoma sebaceum führt BUTTERWORTH ausdrücklich an: "The growths are usually more numerous on the toes".
Die Fibromatose zeigt aber nicht nur hinsichtlich der Anzahl, sondern auch hinsichtlich der Größe und der Form ein verschiedenes Bild an Zehen und Fingern. Die Veränderungen an den Fingern erreichen nicht die gleiche Dicke und Größe wie die an den Zehen; sie sind nicht so ausgedehnt, dafür aber ist das Bild der Entwicklung einzelner Tumoren, die unbeeinflußt durch den Druck des Schuhwerkes wachsen können, deutlicher. (BUSCH)

Die Konsistenz der periungualen Fibrome ist meist sehr derb, oft knorpelhart. (FELLÄNDER, HINTZ, KOTHE, KING-SMITH, REITMANN, VALADE, u.a.) Nur die größeren Geschwülste und die papillomatöse

Überwucherung des Nagelbettes fühlen sich weich und nachgiebig an. (ANDERSON, FELDMANN, KING-SMITH, PAROUNAGIAN, VALADE u.a.) Die Tumoren sind von einer derben Epidermis überzogen, häufig kommt es zu Verhornungen. Im allgemeinen sind Erosionen, Nekrosen, Ulzerationen und Blutungen sehr selten. Dieses atypische klinische Verhalten fanden wir bei den Fällen von BUSCH, KURTZ, REITMANN und TOURAINE.

Über den Zeitpunkt des Auftretens der KOENEN-Tumoren führt BUSCH aus: "Was die Zeit des Auftretens betrifft, so sind die Angaben nicht eindeutig. So weit es zu übersehen ist, entwickelt sich die Fibromatose erst nach der Geburt und wahrscheinlich nicht früher als während der Entwicklungsjahre oder noch später." In der Arbeit von BUTTERWORTH heißt es: "Most commonly they occur at or after puberty". Auch aus den von uns in der Literatur zusammengesuchten Fällen ist diese Frage nicht immer eindeutig zu beantworten. Ein erstes Erscheinen der Fibrome im Schulalter oder um die Zeit der Pubertät fanden wir in den Fällen von BUSCH (7. Jahr), KOTHE (10. Jahr), KURTZ (11. Jahr), ANDERSON (12. Jahr), VALADE (12. Jahr) und ABRAMOWITZ (15. Jahr). Späteres Erscheinen der KOENEN-Tumoren wurde bei den Patienten von PAROUNAGIAN (22. Jahr), WIMMER (23. Jahr), VALADE (25. Jahr), RICHON (33. Jahr) beobachtet. Über noch späteres Erstauftreten berichtet NEBENFÜHRER (Klimakterium) und KLINGBEIL (57. Jahr). In den übrigen Fällen konnten wir keine genauen Angaben über das erste Auftreten der subungualen Fibrome finden. Nach der Sicht der Literatur können wir uns der Aussage von BUSCH anschließen, daß die KOENEN-Tumoren zur Zeit der Geburt noch nicht vorhanden sind, sondern sich erst in späteren Lebensjahren entwickeln.

Das spätere Auftreten der Tumoren spricht nicht gegen ihre Anlagebedingtheit.(BECK) Die bereits fetal angelegten Entwicklungsstörungen sind in der Lage, sich erst im späteren Leben voll auszuwirken.(KURTZ) Vor allem die Pubertät mit der gewaltigen Umstellung im Hormonhaushalt des wachsenden Organismus hat ein verstärktes Hervortreten der Erscheinungen zur Folge. Für eine Bedeutung der endokrinen Organe sprechen auch die Beobachtungen von PAROUNAGIAN, bei dessen Patientin es nach jeder der drei Schwangerschaften zu einem vermehrten Wachstum der Nagelbettfibrome gekommen war. Ebenso scheint die Involution während des Klimakteriums nicht ohne

Einfluß zu sein. (Fälle von KLINGBEIL und NEBENFÜHRER) Einen Zusammenhang zwischen KOENEN-Tumor und Infektionskrankheit hinsichtlich des Zeitpunkts des ersten Auftretens vermuten KLINGBEIL, POLLAND und SAUNDERS. KLINGBEIL meint außerdem, daß die durch arthritische oder arthrotische Gelenkprozesse bedingten Knochendefekte bei ihrer Patientin, von denen später noch die Rede sein wird, einen formativen Reiz für die Fibrombildung abgegeben haben könnten. Klinisch von besonderm Interesse ist die Tumorentwicklung über die NAVARRO und AGUILERA berichten. Bei einer 41-jährigen Frau traten im 7. Lebensjahr Blutungen unter den Zehennägeln auf; im Laufe der Zeit kam es dann zur Fibrombildung unter den Zehennägeln, im geringen Grade auch unter den Fingernägeln. Im Gesicht bemerkte man dann später die charakteristischen Naevi.

PRINGLE hat 1890 auf das Überwiegen der Erscheinungen der von ihm beschriebenen Krankheit beim weiblichen Geschlecht hingewiesen, allerdings ohne daß ihm die KOENEN-Tumoren bekannt waren. 1931 behauptete BUSCH, "daß subunguale Fibromatose öfters bei Frauen als bei Männern vorkommt." Er stellte in seinen Fällen 11 Frauen 3 Männern gegenüber. 1936 schreibt JOSEPHY: " Es ist aber zu betonen, daß bei einer durchwegs mit Tuberöser Sklerose vergesellschafteten Hautanomalie, der subungualen Fibromatose, erheblich mehr Frauen als Männer betroffen sind!"
Unter den über hundert Fällen von Morbus BOURNEVILLE-PRINGLE, die EHRMANN aus der Zeit zwischen 1933 und 1950 zusammengestellt hat, waren von 18 Trägern von KOENEN-Tumoren 12 Frauen und 6 Männer. Unter den 34 Fällen, die wir aus der uns zur Verfügung stehenden Literatur sammelten, waren 24 Frauen und 10 Männer.
Bei der Frage der Geschlechterverteilung muß jedoch berücksichtigt werden, daß Frauen aus Gründen der Kosmetik den Hautarzt eher konsultieren.

Weder aus unseren eigenen Fällen noch bei den in der Literatur aufgezeichneten Fällen war es uns möglich, bestimmte Gesetzmäßigkeiten des bevorzugten Vorkommens von KOENEN-Tumoren bei besonderen klinischen Typen des Adenoma sebaceum zu finden.
Ebenso konnten wir kein auffallend häufig gemeinsames Auftreten von subungualen Fibromen und Gingivalfibromen feststellen. Gemeinsames Vorkommen finden wir bei BUSCH, FUHS, FELLÄNDER, KOTHE, KURTZ,

SKEER und VALADE erwähnt.
Bemerkenswerterweise sind die Gingivaltumoren stets multipel und treten bei beiden Geschlechtern in etwa gleicher Häufigkeit auf (SCHUERMANN), was als Unterschied zu den KOENEN-Tumoren hervorgehoben zu werden verdient. Ferner weisen Träger von KOENEN-Fibromen äußerst häufig neben dem typischen Adenoma sebaceum im Gesicht noch andere Hauterscheinungen auf. (18 von 22 Fällen). Eine Beteiligung innerer Organe wurde in 6 von 34 Fällen diagnostiziert. Zeichen der Hirnsklerose wurden als Epilepsie in 11, als verminderte Intelligenz in 12 Fällen festgestellt.

Wir konnten bei dem Studium der Literatur, die uns zur Verfügung stand, keine Angaben darüber finden, daß KOENEN-Tumoren spontan kleiner wurden oder sich gar ganz zurückbildeten. Hingegen wird in mehreren Fällen davon berichtet, daß, nachdem die parungualen Geschwülstchen operativ entfernt worden waren, an den Nagelfalzen die gleichen Veränderungen wieder aufgetreten waren. Bei POLLAND lesen wir: "Der Patient begab sich vor zwei Jahren in ärztliche Behandlung. Damals wurde der größte Teil der Geschwülstchen mit dem Thermokauter entfernt. In der Folge wuchsen jedoch die Tumoren langsam wieder nach. Die durch Abtragen gesetzten Wundflächen überhäuteten sich rasch wieder. Schon nach wenigen Wochen war ein deutliches Zunehmen des Wachstums der kleineren Papillome zu bemerken, die bisher unter dem Druck der größeren gestanden waren. Jedenfalls zeigen die Tumoren einen lebhaften Wachstumstrieb, so daß voraussichtlich die operative Entfernung derselben nur einen vorübergehenden Nutzen schaffen dürfte."
Auch im Falle von ELLIOT kam es zu einer Wiederkehr der Nagelfalzfibrome nach operativer Beseitigung.
KURTZ berichtet von einer 32-jährigen Frau, bei der die KOENEN-Tumoren dreimal bereits operiert worden waren; auch nach dem letzten Eingriff war es zu einem Rezidiv gekommen. Wörtlich heißt es:
"Die subungualen Fibrome sind übrigens durch keine Therapie, auch nicht durch Röntgenbestrahlung zu beeinflussen. In allen Fällen kehrten die Tumoren, die teils mit dem Thermo- und teils mit dem Galvanokauter entfernt worden waren, schon nach kurzer Zeit wieder zurück."
Dieses besondere klinische Verhalten der KOENEN-Tumoren fand BUTTERWORTH ebenfalls für sehr bemerkenswert: "The growths do not

undergo involution after roentgen-therapy and have a definite tendency to recur after surgical excision".

Störungen des Nagelwachstums, die sich in makroskopisch sichtbarem Abweichen vom normalen Aussehen des Nagels äußern, werden von mehreren Autoren bei Trägern von KOENEN-Tumoren beschrieben. Wie schon erwähnt, kann es bei ausgedehnter subungualer Fibromatose zu einem fast völligen Verlust des Nagels an der betreffenden Phalanx kommen. Hier und da findet man dann in der Mitte des Nagelbettes spitzige Nagelreste oder verdickte, leicht aufgefaserte, nach unten umgebogene Hornreste, die von allen Seiten mit gewuchertem Gewebsmaterial umgeben sind. Endlich kann der Nagel auch ganz fehlen.

Aber nicht nur beim exzessiven Befall des Nagelbettes, sondern auch beim Auftreten einzelner, kleiner Geschwülstchen, vielleicht auch schon bevor irgendwelche makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Nagelmatrix beobachtet werden, können Erscheinungen am Nagel selbst gesehen werden. Sie sind der Ausdruck der ersten Alteration der Gewebsstruktur der Nagelmatrix, die zu klinisch sichtbaren Störungen des Wachstums der Nagelplatte führt. Das wird verständlich, wenn man daran denkt, daß von der Stelle des Nagelfalzes, die das Wachstum des Nagels bewerkstelligt, auch die parungualen Geschwülste beim PRINGLEschen Adenoma sebaceum ihren Ursprung nehmen. BUSCH führt die Nagelveränderungen ausdrücklich auf das Wachstum der Tumoren zurück. Trotzdem muß auch hier die Frage aufgeworfen werden, inwieweit das pathologische Geschehen am Nagel Ausdruck der Schädigung der Nagelmatrix durch die KOENEN-Tumoren ist, oder ob es sich nicht primär um eine keimplasmatisch angelegte, später erst manifest werdende Störung handelt.

Bei den Veränderungen im Bereiche des Nagels handelt es sich in erster Linie um eine mehr oder weniger ausgeprägte Längs- und Querrillung. Schon KOTHE hat darauf bei seinen Patienten aufmerksam gemacht: "Die Fingernägel sind mit oberflächlichen Fissuren und längsverlaufenden Leisten versehen." Ferner weisen FUHS, SCHOLL, KURTZ, WIMMER u.a. auf diese Längsrillung hin. Die daneben noch auftretende Querrillung haben BUSCH, FUHS, PAROUNAGIAN u.a. beobachtet. Außerdem kommt zur Veränderung der physikalischen Eigenschaften der Nagelplatte: Vermehrte Brüchigkeit, gesteigerte Biegsamkeit, Farb-

veränderungen, Dystrophie usw. DELMOND und SCHWARTZMANN schreiben: "Les ongles des doigts et des orteils sont durs et cassants, très cannelés et très épais." In PAROUNAGIANs Fallbericht lautet es: "The toe-nails are extremely deformed; they present vertical ridging, unusual pliability and irregular fragmentation." SKEER macht auf die Farbveränderungen der Nägel bei seinem Patienten aufmerksam: "All the toe-nails were striated and discoloured, they were split in some places." Es ist selbstverständlich, daß das Wachstum eines Tumors lokal zur Verdünnung der Nagelplatte führt. "Im Anfangsstadium versucht der Nagel an solchen Stellen unterhalb des Tumors, wenn auch nur als eine dünne, konkave Platte weiter zu wachsen." (BUSCH)

Eine ganz eigenartige Form der Nagelveränderungen beim Adenoma sebaceum hat WUCHERPFENNIG gesehen. Bei einem Kranken, der seit Kindheit typisches Adenoma sebaceum im Gesicht hatte, waren "an den Endgliedern der Zehen akzessorische, 2-3 mm breite, bis 1 cm lange jeweils am Hinterwall der sonst normalen Hauptnägel inserierende Nägel."

Wie aus bereits Gesagtem hervorgeht, können die Veränderungen der Nagelplatte sehr vielfältig sein. Die genannten Erscheinungen sind nicht spezifisch. Insbesondere ist die beschriebene Längsriffelung ohne größere diagnostische Bedeutung. Ebenso findet sich eine Querstreifung der Nägel bei vielen anderen Krankheiten, die die Nagelmatrix beeinträchtigen. (BÜRGER, PRIBILLA, WEIRICH u.a.)

Bei einigen Autoren fanden wir eigenartige Veränderungen der Knochenstruktur der Nagelphalangen, die KOENEN-Fibrome trugen, erwähnt.
Im Fall von KVEIM wurden röntgenologisch an Händen und Füßen in den Phalangen und in den Metakarpal- bzw. Metatarsalknochen periostale Verdickung und Sklerose sowie eine zentrale Zystenbildung gefunden; die Veränderungen würden stark an eine Ostitis fibrosa cystica erinnern, histologisch aber würden sie sich davon unterscheiden.
Über das Ergebnis der Röntgenuntersuchung bei dem Patienten von VALADE berichtet STEVENS: "The roentgenogram showed rarefied areas of the ends of the affected phalanges, probably due to the pressure of the tumors."

Bei LAVINE und JACQUES ist ein ähnlicher Röntgenbefund aufgezeichnet: "Pictures of the hands and feet revealed periosteal thickening an generalized osteoporosis of both metatarsal and metacarpal bones and their associated phalanges. There is also a general fragmentation of the cortical layers. Several of the bones of the hands showed areas of marked rarefication, a few mm in diameter, suggesting small cysts."
KLINGBEIL sah ebenfalls solche zystische Aufhellungen an den Phalangen, während ANDERSON nur unregelmäßige Verdickungen der Innen- und Außenseite der Fingerknochen beobachten konnte.

D a s G e w e b s b i l d d e r KOENEN - T u m o r e n.

Schon KOTHE hat 1903 histologische Präparate von dem exzidierten Tumormaterial hergestellt. Er beschreibt die in Alkohol fixierten und nach van GIESON gefärbten Schnitte: "Ein aus der Matrix eines Fußnagels exzidiertes Knötchen besteht aus gewuchertem, zellreichem, sonst aber normalem Bindegewebe, in welchem zahlreiche weite Blutgefäße verlaufen und welches sehr arm an elastischen Fasern ist. Die Epidermis ist ziemlich dick, besonders das stratum lucidum und das stratum corneum ist mächtig entwikkelt. Die Papillarfortsätze sind im allgemeinen abgeflacht und stellenweise fast verstrichen. An anderen Stellen aber erreichen sie eine ganz bedeutende Länge. Die Neubildung an den Fingern zeigt ähnliche histologische Verhältnisse; sie besteht im wesentlichen aus Bindegewebe."

FELLÄNDERs mikroskopischer Befund lautet: "Die Schnitte von den kleinen Tumoren an der rechten großen Zehe zeigen ein zellarmes Bindegewebe, durchsetzt von einer reichlichen Menge erweiterter Kapillaren, auch hier, obwohl weit spärlicher, umgeben von jungem Bindegewebe und Mastzellen. Die Epidermis an der Oberfläche ist ziemlich dick und mit unregelmäßigen Reteausläufern versehen. Unter der Epidermis finden sich verschiedene Chromatophoren."

Nach den histologischen Untersuchungen weisen sich die Neu-

bildungen als Fibrome aus, deren Zell- und Gefäßgehalt verschieden ist. Stellenweise findet man eine außerordentliche Gefäßbeteiligung mit Gefäßneubildungen und Kapillarsprossungen, wie sie besonders das Gewebsbild der sog. fungiformen Wucherungen erkennen läßt. Dies mag dazu geführt haben, daß KING-SMITH in seinem Fall den KOENEN-Tumor pathologisch-anatomisch als Hämangiom bezeichnet hat: "A section that was taken from the lesion of the nailbed of a toe was showing a hemangioma."

BUSCH weist auf die teilweise recht beträchtlichen Lymphspalten besonders in den filiformen Tumoren hin: "Zwischen den Bündeln zellarmen, fibrösen Gewebes findet man besonders in den oberen Subcutisschichten viele erweiterte Lymphspalten."

Bei einem von SAALFELD auf der Berliner Dermatologischen Gesellschaft vorgestellten Fall fand BUSCHKE einen ähnlichen Befund, der ihn veranlaßte, von Lymphangiofibromen zu sprechen. "In den oberen Schichten enthält das Korium, allerdings nicht nur auf die Papillen beschränkt, zahlreiche von Endothel ausgekleidete Hohlräume, durch die das Korium ein fast siebartiges Aussehen erhält. Bei der diffusen Verteilung der erweiterten Lymphspalten, die zur Tiefe hin immer spärlicher werden, kann in Ermangelung von Kapillaren nicht von echtem Lymphangiom, sondern in Ansehung des diffusen Bindegewebes nur von einem lymphangiektatischen Fibrom gesprochen werden."

Auch REITMANN betont, daß es sich histologisch bei dem exzidierten Tumor um eine Neubildung mit "großlappigem Bau, aus derb-fibrösem Bindegewebe bestehend,das besonders in seinen peripheren Partien ziemlich stark vaskularisiert ist" handelt. Auffallend sei die Weite und der Kernreichtum der Endothelschicht der Gefäße.

HALLERVORDEN und KRUCKE weisen mit Nachdruck darauf hin, daß die Wucherungen des Koriums und der Subkutis, die durch unregelmäßig angeordnete kollagene, elastische und retikuläre Fasern bedingt ist, stellenweise gewucherte sehr glykogenreiche Schweißdrüsen enthalten. Außerdem hätten sich reichlich arteriovenöse Anastomosen gefunden.

Was die pathologisch-anatomische Bezeichnung der Geschwülste betrifft, so fanden wir, daß ELLIOT, FELLÄNDER, HINTZ, REITMANN und SAALFELD die Tumoren als Papillome, bzw. als verhornende Papillome ansprechen. Aufgrund ihrer Untersuchungen kamen ABRAMOWITZ, BECK, EITNER, FUHS, KLINGBEIL, NAVARRO und AGUILERA, MESTAGH, MICHELSON, SKEER und VALADE übereinstimmend zu der Bezeichnung "Fibrom".

Die klinische Bedeutung.

Als KOTHE 1903 die subungualen Fibrome beschrieben hatte, hatte er sich nicht über die nosologische Bedeutung der KOENEN-Tumoren und über einen etwaigen Zusammenhang mit der BOURNEVILLE-PRINGLEsche Phakomatose geäußert. Erst REITMANN hat wenige Jahre später darauf hingewiesen, daß "das als Adenoma sebaceum beschriebene Krankheitsbild nicht nur aus den bekannten Knötchen und Bildungen der Gesichtshaut besteht, sondern daß sicherlich auch die an anderen Hautpartien wie Hals, Rücken, Zehen und Fingern gefundenen Tumoren als Teilerscheinung der Krankheit aufzufassen sind." Nachdem einmal darauf aufmerksam gemacht worden war, wurden solche Neubildungen am Nagelfalz im Zusammenhang mit Adenoma sebaceum PRINGLE häufiger beschrieben.

In der Folgezeit fehlte es nicht an Arbeiten, in denen man die Identität der PRINGLEschen Krankheit wohl wegen ihrer eigenartigen multiplen Fibrombildung am Nagelfalz wie an der ganzen Haut des Körpers mit der von RECKLINGHAUSENsche Neurofibromatose zu beweisen suchte. Vor allem waren es solche Fälle, bei denen ein Patient manifeste Erscheinungen beider Leiden aufwies, die zu derartigen Überlegungen Anlaß gaben. Während wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur (HALLERVORDEN und KRÜCKE, BECK, LANG, BODECHTEL, BIELSCHOWSKY und GALLUS) keine Hinweise fanden, daß Neubildungen, die den KOENEN-Tumoren entsprechen, bei der Neurofibromatose vorkommen, konnten wir subunguale Fibrome bei Kombinationsfällen beschrieben finden. Unter den 112 Fällen von Adenoma sebaceum, die EHRMANN aus den Jahren von 1933 bis 1950 sammelte,

fand sie bei sieben eine Kombination beider Leiden, von denen zwei bioptisch belegt waren (Fall SKEER und Fall ENOKOW); bei beiden Fällen waren KOENEN-Tumoren beobachtet worden. Wir selbst fanden noch einen weiteren Fall (Fall HINTZ).

SKEERs Patient war ein 36-jähriger Mann, der das typische Krankheitsbild des Adenoma sebaceum mit subungualer Fibromatose neben den für die von RECKLINGHAUSENsche Krankheit kennzeichnenden Symptomen aufwies; der Mann litt außerdem noch an epileptischen Anfällen. Am Schluß der Fallbeschreibung führt der Autor aus, daß die Leiden des Patienten einen einheitlichen Symptomenkomplex darstellen.

Der russische Arzt ENOKOW stellte 1931 einen Patienten vor, der unverkennbare Erscheinungen beider Erbleiden zeigte; der Mann hatte ebenfalls KOENEN-Tumoren. An Hand seines eigenen Falles und auf Grund der Durchsicht der Literatur kam ENOKOW zu der Überzeugung, daß das Adenoma sebaceum nur eine der vielen Erscheinungsformen des von RECKLINGHAUSENschen Leidens sei und daß die subunguale Fibromatose nur ein ergänzendes Symptom der Neurofibromatose darstelle, das nicht als nosologische Einheit abgetrennt werden dürfe.

Unter den von URBACH-WIEDMANN zusammengestellten Fällen von Neurofibromatose kombiniert mit Adenoma sebaceum fanden wir den von HINTZ, bei dem auch parunguale Fibrome erwähnt wurden. Die Patientin von HINTZ war 22 Jahre alt; sie war von Geburt schwachsinnig und zeigte an der Haut und anderen Organen Symptome, die zu der Diagnose beider Leiden berechtigte.

Auch EHRMANN betont, daß beim Morbus RECKLINGHAUSEN KOENEN-Tumoren nicht beschrieben worden sind, daß sie aber wohl bei Kombinationsfällen vorkommen. Es scheint also so zu sein, daß die subungualen Fibrome in hohem Grade für die BOURNEVILLE-PRINGLEsche Krankheit kennzeichnend sind. In der überwiegenden Zahl der Fälle waren diese Veränderungen am Nagelbett bei Patienten beobachtet worden, die in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße Symptome dieser Phakomatose aufwiesen, Adenoma sebaceum im Gesicht, multiple nävoide Mißbildungen am Körper, Epilepsie, Intelligenzdefekte usw.

In der Literatur fanden wir vier Fälle aufgezeichnet, bei denen Fibrome am Nagelfalz bei Patienten beschrieben wurden, die keine sonstigen Erscheinungen von seiten der Haut oder anderer Organe erkennen ließen.

Einen solchen Fall von isolierter Fibromatose des Nagelbettes hat DUBREUILH 1923 auf einem Dermatologenkongreß vorgestellt unter der Diagnose "Fibromes multiples du lit de l'ongle". Es handelte sich um einen 53-jährigen Mann, der seit einigen Jahren neben einer Zahl gestielter Fibrome am Hals und am Gesäß auch Veränderungen an den Finger- und Zehennägeln aufwies. Alle Nägel waren mit einer deutlichen Längs- und Querriffelung versehen. Am rechten Mittelfinger befand sich ein etwa erbsengroßer, runder, weicher Tumor, der eine tiefe längliche Eindellung am Nagelfalz hervorgerufen hatte. Auch am Ringfinger der gleichen Hand tastete man einen kleineren Tumor. Im Gegensatz dazu war an den Zehen eine üppige Überwucherung des Nagelbettes zu sehen: "Au pièds les orteils sont le siège d'une abondante végetation de petits tumeurs formant sur la dernière phalange un véritable chou-fleur." Die Nagelbettumoren waren rund, im Mittel etwa erbsengroß, ihre Farbe war die der umgebenden Haut. Die Gebilde waren meist gestielt, sie hatten eine papillomatöse, oft verhornende Oberfläche. An der rechten und linken großen Zehe waren die Nägel völlig geschwunden, die Tumoren bedeckten die ganze Nagelbettfläche. Die Neubildungen an den anderen Zehen entsprachen denen an den Fingern. Die Tumoren wurden exzidiert; das Gewebsmaterial war weiß, homogen, fibrös, hart und unter dem Messer knirschend. Die histologische Untersuchung ergab große Bündel derben Bindegewebes, in das nur wenige Zellen eingelagert waren.

Unter dem Titel "Subunguale Fibromatose" hat POLLAND 1916 einen Fall beschrieben, der, wie er selbst betonte, wegen der Eigenartigkeit des Leidens einer Veröffentlichung wert sei, zumal in der Literatur bisher kein ähnlicher Fall beschrieben worden war. POLLAND gab keine Deutung der Veränderungen am Nagelfalz, er berichtet aber, daß er "keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der von RECKLINGHAUSENschen Krankheit" finden könnte. Bei dem Patienten, einem 39-jährigen Landsturmmann, waren an allen Fin-

gern und Zehen zunächst ohne Beschwerden allmählich vom Nagelfalz ausgehende, kleine, fleischige "Warzen" entstanden, die mit der Zeit größer wurden. Schließlich fanden sich an allen Fingern und Zehen teils gestielte und teils breit aufsitzende derbe Fibrome, die bis kirschgroß waren. Der Tumor an der rechten Mittelzehe war besonders groß und überdeckte die beiden Nachbarzehen fast völlig. An manchen Zehen war es zum Verlust des Nagels gekommen, aber auch an den übrigen Nägeln zeigten Längs- und Querrillung die Schädigung der Nagelmatrix an. Die Tumoren wiesen keine Zeichen von Ulzeration auf. Bei der Exzision war das Gewebe sehr derb und knirschte unter dem Messer. Die Fibrome rezidivierten nach der operativen Entfernung.

Über einen weiteren Fall von "multipler, ausgedehnter papillomatöser Fibromatose des Nagelfalzes" lasen wir bei KAMINSKY, TRAJTENBERG, VELASQUEZ, BRASQUET und GOLFERA. Die Autoren konnten keinen Hinweis auf die Symptome eines anderen Leidens finden. Die Gutartigkeit der Veränderungen wurde betont. Die Tumoren, bei denen es sich um "Fibroangiome" handelte, die evtl. als Blutspeicher dienen könnten, wurden operativ entfernt. Es wurde auf die Möglichkeit eines Rezidivs hingewiesen.

Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten berichtet HELLER von einem 60-jährigen Mann, bei dem sich subungual an der Ulnarseite der Nagelphalanx des Zeigefingers der einen Hand innerhalb von drei Jahren ein Fibrom von Taubeneigröße entwickelt hatte. Die Neubildung, die sich histologisch als ein derbfaseriges, zellarmes Fibrom erwies, wurde entfernt. Es war nicht zu Nagelveränderungen gekommen, weil die Geschwulst sich im wesentlichen seitwärts entwickelt hatte.

Bei allen vier geschilderten Fällen wurden bei den Patienten keine anderen Symptome festgestellt, die eine Zuordnung der Nagelfalzveränderungen zum Adenoma sebaceum PRINGLE ermöglicht hätten. Es scheint also so zu sein, daß sub- oder parunguale Fibrome auch außerhalb des Symptomenkomplexes der Tuberösen Sklerose vorkommen. Mit Sicherheit aber kann diese Frage nicht entschieden werden, da uns bei den oben genannten Fällen kein Material über Familienuntersuchungen zur Verfügung stand, die Krankheitsfälle von Adenoma

sebaceum in der Sippe aufgedeckt und das isolierte Vorkommen von periungualen Fibromen als Abortivformen des Morbus PRINGLE erklärt hätten. Es wäre aber als eine Ausnahmeerscheinung in der Biologie zu betrachten, wenn Nagelfalzfibrome nur ausschließlich bei diesem einen Krankheitsbild vorkommen würden. In diesem Sinne äußert sich auch CHARGIN bei der Aussprache zum Fall FELDMANN: "I have observed a few cases in which there were lesions of the toes similar to those presented by the patient, but no other evidence of adenoma sebaceum. I do not believe the lesions are only found in that disease. The lesions are clinically and histologically nothing else than fibromas."

Die Erkrankung des Nagelfalzes in Form tumorartiger Bindegewebswucherungen beim Adenoma sebaceum galt als selten. 1933 schreibt ENOKOW: "Was die subunguale Fibromatose betrifft, so ist die Dermatose äußerst selten; in der russischen Literatur wird nur über einen Fall berichtet von DOBROTVORSKAJA." Ebenso meint KOLLARITS: "Das Adenoma sebaceum ist ein seltenes, die subunguale Fibromatose ein sehr seltenes Symptom des Morbus RECKLINGHAUSEN."

Man muß aber dabei bedenken, daß die Möglichkeit gegeben ist, daß die KOENEN-Tumoren nicht immer diagnostiziert werden; sie machen im allgemeinen keine Beschwerden und sind oft nur sehr klein und unscheinbar. Manchmal werden sie sogar mit einer falschen Diagnose bezeichnet. DEGOS räumte ein: "Nous avons retrouvés des lésions unguéales étiquettés verrues pediculés, qui sont des tumeurs de KOENEN." Als man den Veränderungen am Nagelfalz mehr Beachtung schenkte, kam man zu der Überzeugung, daß KOENEN-Tumoren nicht so selten sind als man bisher angenommen hatte. "Les tumeurs de KOENEN sont loin d'être exceptionelles de même que les épiloias frustes dont ils sont une manifestation frequente." (DEGOS) Auch ABRAMOWITZ war der gleichen Überzeugung: "The lesions of the toes are encountered probably more often than one suspects." Über die Häufigkeit der parungualen Fibrome beim Adenoma sebaceum gibt eine Arbeit von EHRMANN Aufschluß. Unter den 112 Fällen von Morbus PRINGLE, die die Autorin in der Literatur von 1933 bis 1950 sammelte, fand sie 18 Patienten, die KOENEN-Tumoren hatten. Wenn man in Rechnung stellt, daß doch in dem einen oder anderen Fall

die Veränderungen am Nagelfalz übersehen worden sind, so ergibt sich eine noch größere Häufigkeit.

Wie wir oben schon besprochen haben, können periunguale Fibrome auch auftreten, ohne daß bei den betreffenden Patienten sich Anzeichen von Adenoma sebaceum oder von tuberöser Hirnsklerose finden lassen. Das schmälert aber die Bedeutung der KOENEN-Tumoren als Wegweiser bei der Diagnose nicht wesentlich. Die kleinen Geschwülstchen an den Nagelgliedern bringen bei unklaren Erscheinungen von seiten der Niere oder bei atypischen EKG-Befund oder bei neurologischen Symptomen Licht in das Dunkel und lassen die Diagnose eines Morbus BOURNEVILLE-PRINGLE mit Sicherheit stellen. JOSEPHY weist mit Nachdruck darauf hin, daß für die Erkennung der tuberösen Sklerose die Hautveränderungen von ausschlaggebender Bedeutung sind; sie sind neben dem Augenbefund die einzigen Symptome, die in vivo eine Diagnose zulassen. Denn weder Epilepsie noch Schwachsinn seien charakteristisch. Die pathologisch-anatomische Wertigkeit der Hauterscheinungen bezüglich der Diagnostik sei verschieden. Einzelne wie das Adenoma sebaceum oder die subungualen Fibrome sicherten die Diagnose bei vorhandenem Schwachsinn oder Epilepsie. An anderer Stelle betont JOSEPHY noch einmal: "Bisher wenig in der Literatur beachtet aber von gleicher diagnostischer Bedeutung wie die Gesichtsveränderungen sind die subungualen Fibrome."

Auch KOENEN spricht in seinem Bericht über das familiäre Auftreten von tuberöser Sklerose von den "kenmerkenden gezwellen an de nagelzoomen" d.h. er hält die parungualen Fibrome auch für pathognomonisch.

Die KOENEN-Tumoren sind nicht nur ein ergänzendes Symptom des mit vielfältigen Erscheinungen auftretenden BOURNEVILLE-PRINGLEschen Erbleidens, sondern sie gewinnen - die einzige Therapie der Krankheit wäre ja die eugenische Prophylaxe - besonders bei der Diagnose der Abortivformen eine erbbiologische Bedeutung.

Die Differentialdiagnose.

Wie überall am ganzen Körper so können sich auch an den Extremitäten im Bereiche der Nägel größere und kleinere, harte oder auch weiche Bindegewebsgeschwülste bilden, die man pathogenetisch von den KOENEN-Tumoren abtrennen muß. SAKURANE berichtet von einem Kind, das an Finger- und Zehenspitzen multiple Fibrome aufwies. Leider stand uns kein genaues Material über diesen Krankheitsfall zur Verfügung, doch wir glauben, daß der Anlaß zu differentialdiagnostischen Erwägungen gegeben ist.

HELLER, SCHUERMANN u.a. haben Fälle von vulgärer Warzenbildung auf den Nagelwällen gesehen (sog. verrucae perionychiales sive periunguales); diese Warzen sind therapeutisch nur schwer zu beeinflussen und zeigen große Neigung zu Rezidiven. Durch ihr höckerig-horniges Aussehen sind sie im allgemeinen von den Nagelsaumgeschwülstchen beim Adenoma sebaceum abzutrennen. Das gleiche gilt auch für einen von BLASCHKO beobachteten Fall von Naevus verrucosus des Nagelwalles.

Bei einem Knaben traten nach Verletzung des Nagelwalles eigenartige erbsengroße Bildungen von derbem Keloidgewebe auf (HELLER). Interessant ist der Bericht SUTTONs, der bei einem Kranken an den hinteren Nagelwällen erbsengroße, nicht schmerzende Tumoren von "ungewöhnlichem Typus" fand, die nach Operation bzw. nach Radiumbestrahlung ohne Rezidiv schwanden; die Ursache der Tumorbildung wird in der traumatischen Alteration der Nagelfalze gesucht. Tritt eine solche Keloidbildung subungual auf, so kommt es zu heftigen Schmerzen und unter Umständen zur Abhebung der Nagelplatte.

Die in seltenen Fällen nach Verletzung auftretenden echten Fibrome am Nagelwall oder unter der Nagelplatte (Fall von LEBOUC) können durch die Vorgeschichte von den KOENEN-Tumoren unterschieden werden.

Unter der Bezeichnung "Papilloma subunguale" beschreibt HELLER blumenkohlartige, schwammige, gelbliche Wucherungen unter dem Nagelrande beider Großzehen bei einem 24-jährigen Patienten, der diese Gebilde seit seiner Kindheit immer abzuschneiden pflegte. Wegen größerer Beschwerden wurden die Tumoren nach Entfernung

der Nagelplatten operativ weggenommen. Sie erwiesen sich als auf der Unterlage leicht verschiebliche Papillome.

Selten können auch subunguale Osteochondrome und Myxochondrome vorkommen (EISENKLAM). Als Ausnahmefall hat ferner die Entwicklung eines erbsengroßen, aus glatten Muskelfaserbündeln bestehenden Tumors im Nagelbett zu gelten (Patient von LEBOUC).

Maligne Tumoren des Nagelbettes, wie subunguale Karzinome und Sarkome, unterscheiden sich von den KOENEN-Tumoren, daß sie frühzeitig ulzerieren und metastasieren.

In besonderen Fällen kann das Granuloma teleangiectaticum differentialdiagnostische Erwägungen erfordern. Es kann als erbsengroße, glatte oder verrucöse, weiche oder mäßig feste Neubildung im Bereich der Nagelglieder entstehen. Gemeinsam mit den KOENEN-Tumoren ist ihr umgrenztes Wachstum, das über eine bestimmte Größe im allgemeinen nicht hinausgeht.

Glomustumoren an den Nagelgliedern, rote bis blaurote, sehr langsam wachsende Geschwülste, sind im Gegensatz zu den Nagelfalzfibromen beim Adenoma sebaceum außerordentlich schmerzhaft.

Schließlich sei noch auf die Differentialdiagnose zu den fibromatösen Gebilden bei der Neurofibromatose hingewiesen. Es ist denkbar, daß die Neurinofibrome der von RECKLINGHAUSENschen Krankheit, die von der Bindegewebsscheide der peripheren Nerven ihren Ursprung nehmen, auch in der Nagelumgebung sich entwickeln können. Ein solitäres, ganglionähnliches, erbsengroßes Neurinofibrom von mittlerer Konsistenz, das 1 cm hinter dem Nagelfalz der Großzehe entstanden war, hat NIKOLOWSKI beschrieben.

Die Therapie.

Wie schon an anderer Stelle dargelegt wurde, sind die Geschwülste oft nur sehr klein und machen im allgemeinen keine größeren Beschwerden. Im Vordergrund steht oft nur die kosmetische Beeinträchtigung. In der Mehrzahl der Fälle wurde die chirurgische Maßnahme als die Therapie der Wahl durchgeführt. Die Tumoren werden auch heute noch am besten mit dem Messer oder mit dem Thermo- oder Galvanokauter entfernt. Dieses Verfahren zeitigt im Augenblick gute Resultate, kann aber Rezidive der KOENEN-Geschwülstchen nicht mit Sicherheit verhindern. Vielleicht kann durch gründliche Verschorfung des Grundes nach Entfernung der Tumoren das Wiederauftreten der Tumoren verhindert werden (POLLAND).

Von anderen Maßnahmen sind keine Erfolge zu erwarten. Röntgenbestrahlung hatte keinen Einfluß auf die KOENEN-Tumoren (BUTTERWORTH, FUHS, DOBROTVORSKAJA, KURTZ u.a.). Auch BORZAR behandelte seinen Patienten mit einer Röntgendosis von 300r (3 mm Al-Folie); es wird über den Erfolg nicht berichtet.

Die Beobachtungen aus der Universitäts-Hautklinik

Von den sechs Patienten mit Adenoma sebaceum PRINGLE, die wir an der Klinik nachuntersuchten, waren drei Träger von KOENEN-Tumoren.

1. Fall: (Poliklinik Nr. 2043/1950 und 1879/1956)

Aus der Vorgeschichte von Gerhard M. erfahren wir, daß er in Pommern als ältester Sohn eines Arbeiters geboren wurde. Er hat noch drei gesunde Geschwister, zwei Brüder, die in der Schule schlecht mitkamen, und eine Schwester. Der Patient, der als Kind an Masern, Scharlach und Mittelohrentzündung erkrankt war, wurde 1950 in die Orthopädische Klinik eingewiesen, weil "sein rechter Arm zu kurz war". Nachdem dort eine operative Behandlung einer Sehnenkontraktur am kleinen Finger der rechten Hand gemacht worden

war, wurde er zum Ausschluß eines Nervenleidens in die Nervenklinik verlegt. Von dort erfolgte Überweisung in die Hautklinik mit der Verdachtsdiagnose eines Morbus BOURNEVILLE-PRINGLE. Der damals 16-jährige Junge hatte am 2. und 4. und 5. Fingerfalz der rechten Hand bis erbsengroße, hautfarbene, harte, spontan schmerzende Fibrome. Die Tumoren hätten sich seit etwa sechs Monaten entwickelt. Die Tumoren wurden in der Klinik operativ entfernt; sie erwiesen sich histologisch als derbe Bindegewebswucherungen. In der Familie von Gerhard M. war nichts über eine gleiche Veränderung der Nagelumgebung bei anderen Angehörigen bekannt. Weder bei dem Jungen noch in der Familie ergab sich Anhalt für eine Erkrankung des Zentralnervensystems. Der EEG-Befund war uncharakteristisch.

Bei der Nachuntersuchung von Gerhard M. fiel die geringe Intelligenz auf; der jetzt 22-jährige Mann kam in der Schule schwer mit und ist im Augenblick als landwirtschaftlicher Hilfsarbeiter beschäftigt. Der Allgemeinbefund ergab außer der geringeren Länge des rechten Armes und der deutlich ausgeprägten Hühnerbrust keine Auffälligkeiten. Im Gesicht fanden sich keine für Adenoma sebaceum typischen Erscheinungen. Man sah einzelne Komedonen, mehrere entzündliche akneiforme Papeln und vereinzelt ephelidenartige Pigmentflecke. Die Inspektion des Mundes ergab ein gutes orthodontisches Gebiß, es waren keine Gingivalfibrome zu sehen. Außer einem erbsengroßen, dunkel pigmentierten Naevuszellnaevus unterhalb der rechten Axilla fanden wir keine Tumoren oder sonstige Hautveränderungen am Stamm. Die rechte Hand wies eine reizlose Operationsnarbe am kleinen Finger auf. Der Nagel des rechten Zeigefingers war in seinem ulnaren Anteil verkümmert und deformiert. Im Bereich des hinteren und seitlich-ulnaren Anteils des Nagelfalzes besteht ein reizloser Restzustand nach Exzision eines Fibroms. Am 4. und 5. Finger konnten wir keine sicheren Resterscheinungen von Tumoren entdecken. Die Nagelplatten der Fingernägel waren nicht sichtbar verändert. Sonst fiel noch die Subluxationsstellung des 5. und 4. und gering auch des 1. Fingers der rechten Hand im proximalen Interphalangealgelenk auf. An den Füßen waren keine Veränderungen sichtbar. Die Röntgenaufnahmen des Skelettes zeigen an der Endphalanx des Zeigefingers rechts eine kleine Exostose, eine Defor-

mierung der Mittelphalanx des 2. Fingers und eine geringe Subluxation im Endglied. Weiterhin findet sich eine Hypoplasie des Metacarpale I rechts mit einer geringen Deformierung der Basis. Auch das Multangulum majus mit einer schräg stehenden Sattelgelenksfläche und das Naviculare sind verändert. Die Aufnahmen der Füße lassen kleinere Zysten (wabige Struktur) an den Endphalangen beider Großzehen erkennen.

2. Fall: (Poliklinik Nr. 299/1956)

Herbert E., ein 12-jähriger Junge, war bereits vor einem halben Jahr bei uns in der Klinik. Die Eltern des Jungen und seine 5 Geschwister leben und sind gesund. In der Familie ist nichts über ähnliche Hauterkrankungen oder Nervenleiden bekannt. Über etwaige durchgemachte Kinderkrankheiten wird nichts berichtet. Der Junge hat auch nicht an Anfällen von Bewußtlosigkeit oder Epilepsie gelitten. Vor 2 Jahren bildete sich ein kleiner Knoten in der Gegend des Nagels des rechten Zeigefingers. Das Gebilde, das als "Warze" bezeichnet wurde, wurde im Laufe der Zeit immer größer, machte aber keine Beschwerden. Bei der Klinikaufnahme vor einem halben Jahr war der Tumor gut kirschkerngroß; seine Oberfläche war glatt, und seine Farbe wich nicht von der der umgebenden Haut ab. Der Tumor wurde damals exzidiert. Die histologische Untersuchung ergab derbe Wucherungen von Bindegewebsbündeln; auffallend war das Vorkommen von zahlreichen arterio-venösen Anastomosen.

Bei der Nachuntersuchung gibt Herbert E. an, daß er in der Schule gut mitkommt. Der Allgemeinbefund zeigt keine Auffälligkeiten. Im Gesicht sieht man auf den an die Nase angrenzenden Wangenpartien und im kutanen Oberlippenbereich zahlreiche hirsekorngroße, aber meist stecknadelspitzgroße, frisch- bis dunkelrote, breit aufsitzende Papeln. Dazwischen eingestreut finden sich zahlreiche Teleangiektasien. Die Effloreszenzen stehen mäßig dicht und betonen die Nasolabialfalten. Das Sekundärgebiß ist dem Alter entsprechend unvollständig. Am Zahnfleisch finden sich zahlreiche bis stecknadelkopfgroße rote Tumoren, die mehr oder minder dicht stehen. Ferner weist der Junge noch eine daumennagelgroße sog. Glossitis mediana rhomboides auf. Über dem Processus Xiphoides besteht ein gut fünfmarkstückgroßer Herd aus dicht stehenden,

teilweise beetartig konfluierenden flach erhabenen Plaques von Stecknadel- bis Kleinfingernagelgröße, die gelblich-weiße Farbe tragen. Im Bereich der linken Hüfte beobachten wir zwei Herde einer umschriebenen prominenten Gewebsverdichtung von gelblich-weißer Farbe, die scharf begrenzt und etwa kinderhandgroß sind. An den Fingern sieht man Tüpfelnagel- sowie Längsleistenbildung. Am Zeigefinger beobachten wir den reizlos-narbigen Restzustand nach Entfernung des Tumors. Außerdem wird noch eine konkave Längsfurchung am medialen Nagelteil des linken Daumennagels mit einer knapp reiskorngroßen, warzigen Vorwölbung am zugehörigen Nagelfalz entdeckt; es handelt sich um einen KOENEN-Tumor im Anfangsstadium. Der Bereich der Zehennägel ist unauffällig. Die Röntgenaufnahmen des Skelettes ergaben keinen pathologischen Befund.

3. Fall:

Ein 30-jähriger Mann, der wegen unklarer epileptischer Anfälle in der Nervenklinik beobachtet wurde, wurde in die Hautklinik überwiesen, um eine BOURNEVILLE-PRINGLEsche Krankheit auszuschließen. Die Untersuchung des Kranken ergab keine Gesichtsveränderungen, keine lumbosacralen Veränderungen und keine KOENEN-Tumoren an den Fingern. Die Untersuchung der Füße zeigte einen überraschenden Befund: Die Zehen 1 bis 3 auf jeder Seite zeigten ungewöhnlich zahlreiche, bis über erbsengroße, sog. KOENEN-Tumoren. Damit waren die epileptischen Anfälle geklärt.

Z U S A M M E N F A S S U N G.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einem der vielen Symptome der BOURNEVILLE-PRINGLEschen Krankheit, den KOENEN-Tumoren. Es wurde zur Namensgebung an Hand der historischen Tatsachen Stellung genommen. Das klinische Bild der Nagelfalzgeschwülste wurde ausführlich beschrieben und auf die Bedeutung derselben eingegangen. Auf die Möglichkeit und auf den Erfolg einer Therapie wurde hingewiesen. Nach Erläuterung der Differentialdiagnose beschrieben wir am Schluß der Arbeit unsere eigenen Fälle aus der Klinik.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Professor Dr. S c h u e r m a n n für die freundliche Überlassung des Themas herzlichen Dank zu sagen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Otto H o r n s t e i n für die gütige Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S .

ARZT-ZIELER: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. Urban und Schwarzenberg.2, 1095,1935

ABRAMOWITZ,W.: Adenoma Sebaceum with Papilloma of the Toe. Arch. of Dermat. 36,197-198,1937

ANDERSON,N.: Adenoma Sebaceum with Tuberous Sclerosis. Arch. of Dermat. 29,920-921,1934

BECK,S. u. LANG,M.: Adenoma sebaceum. Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Springer-Verlag, Berlin.12/3, 478.491,1933

BEURY,J. u. KISSEL,P: Compt.rend. 8e Congr.Dermat.Syphil. Nancy, 273-320 u. 321.344.1953

BIELSCHOWSKY,M. u.GALLUS,R.: Über tuberöse Sklerose. Journ.Psych.u.Neur. 20.Erg.H.1,516,1913

BLASCHKO,A: Zit. nach HELLER,J.

BODECHTEL,G. u. SCHRADER,A.: Die Neurofibromatose (v.RECKL.H.) Im Handbuch der Inneren Medizin. Springer-Verlag,Berlin,Göttingen,Heidelberg.5/2,578, 1954

BORZAR,G.: Sitz.d.Ungar.Dermat.Ges.v.13.Mai 1939 Zit.Zbl.Hautkrht.64,9,1940

BOURDANESQUE,J.: Sclerose tubereuse (BOURNEVILLE). Exstirpation d'une tumeur paraventriculaire. Rev.Neurol. 84, 91-94, 1951

BÜRGER,M.: Die Hand des Kranken. J.F. Lehmanns Verlag, München.

BUSCH, N.: Morbus PRINGLE, subunguale Fibrome, Papillomatosis Cutis et Mucosae, Molluscum pendulans. Dermat. Zeitschr. 62, 8-14, 1931

BUSCHKE, K.: Sitzg. d. Berl. Dermat. Ges. v.13.Dez.1927. Zbl.Hautkrht. 26, 460, 1927

BUTTERWORTH, W.: Adenom

BUSCHKE, K.: Sitzg. d. Berl. Dermat. Ges. v. 13.Dez.1927. Zbl.Hautkrht. 26, 460, 1927

BUTTERWORTH, W.: Adenoma Sebaceum. Arch.of Dermat. 38, 147, 1938

CARNEY, R.: Adenoma Sebaceum. Arch. of Dermat. 64, 506-507, 1951

COLOMB, F. u. CHARLEUX, J.: Adénomes sebacés de PRINGLE avec tumeur de KOENEN. Bull.Soc.Franc.de Derm.et Syphil.62,72,1955

DEGOS, M.: Tumeurs de KOENEN (6cas familiaux) et Epilolia. Bull.Soc.Franc.Dermat.Syphil 56, 242,1949

DELMOND, J. u. SCHWARTZMANN, J.: Variations familiaires d'une sclerose tubereuse. Bull.Soc.Franc.Dermat.Syphil.46,406-413,1939

DOBROTVORSKAJA, N.: Fibroma subunguale multiplex. Russk.Vestn.Dermat. 7, 502-506, 1929. Zit.Zbl.Hautkrht.32, 610, 1930

DUBREUILH, W.: Séance du 19 Avril 1923. Bull.Soc.Franc.Dermat.Syphil.411,1923

EHRMANN, G.: Über den Morbus PRINGLE. "In der Hautarzt". 3, 257, 1952

EISENKLAM, D.: Über subunguale Tumoren. Wiener Klin.Wschr. 1192-1193, 1931

EITNER,K.: Zur Kenntnis des Adenoma sebaceum PRINGLE. Wiener Klin.Wschr. 33, 61, 1909

ELLIOT, J.: PRINGLEs Disease with associated Tumors of the Nail-beds of the Toes. Proc.Royal.Soc.Med. 30, 24-26, 1936 Zit.Zbl.Hautkrht. 56, 187, 1937

ENOKOW, I.: Zur Frage der Identität von Morbus PRINGLE und Morbus RECKLINGHAUSEN und Fibromatosis subungualis. Dermat.Wschr. 97, 1061-1064, 1933

FELDMANN, S.: Adenoma Sebaceum.
Arch. of Dermat. 35, 364-365, 1937

FELLÄNDER, O.: Zur Casuistik des Adenoms sebaceum disseminatum. Arch.f.Dermat. 74,203,1905

FUHS,H.: Über Naevus multiplex PRINGLE.
Arch.f.Dermat. 148, 509,515, 1925

DE GRACIANSKY, P. u. BOULLE, S.: Atlas der Dermatologie.
Deutsch bearbeitet von GOTTRON. 1, 1955

HALLERVORDEN, J.: Die tuberöse Hirnsklerose. Im Handbuch der Inneren Medizin, Springer-Verlag,Berlin, Göttingen, Heidelberg.5/3,956,1953

HALLERVORDEN, J. u. KRÜCKE,W.: Die tuberöse Sklerose. Im Handbuch der spez. Pathologie. Springer-Verlag,Berlin, Göttingen,Heidelberg. 13/4, 613, 1955.

HELLER, J.: Die Krankheiten der Nägel. Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Springer-Verlag,Berlin. 13/2, 156-161. 1927.

HINTZ,A.: Ein Fall von Naevus PRINGLE und Neurofibromatose. Arch.f.Dermat.106, 277-282,1911

JOSEPHY, K.: Die tuberöse Sklerose. Im BUMKE-FOERSTERs Handbuch der Neurologie.Berlin.16, 412,1936

KAMINSKY, A. u. TRAITENBERG, S. u. BRASQUET,R.u. VELASQUEZ,C. u. GOLFERA, H.: Fibroma papillomatoso múltiple del repliegue cutáneo supraungual.
Rev.argent.Dermatosidil. 37, 221-224, 1953
Zit.Zbl.Hautkrht. 91, 191, 1955

KING-SMITH, D.: Adenoma Sebaceum with Nevoid Growths about the Toe-nails.
Arch. of Dermat. 25, 175, 1932

KLINGBELL, M.: Ausgedehnte Fibromatosis sub- und periungualis bei Morbus PRINGLE.
In "Der Hautarzt". 7, 360-362, 1956

KOENEN, J.: Een Familiaire,Hereditaire Vorm van Tubereuse Sklerose.
Nederlandsch Tijdschr.v.Geneesk. 567, 1931

KOLLARITS, B.: Adenoma sebaceum-PRINGLE und Fibromatosis subungualis, Symptome der Neurofibromatose-RECKLINGHAUS.
Orv.Hetil. 23-24, 1936 (ungar.)
Zit.Zbl.Hautkrht. 53,326,1936.

KOTHE, R.: Zur Lehre von den Talgdrüsengeschwülsten.
Arch.f.Dermat. 68,33 u.359,1903.

KUFS, H.: Über den Erbgang der tuberösen Sklerose.
Zeitschr.Neurol. 144,562,1933.

KUFS, H.: Beiträge zur Diagnostik und pathologischen Anatomie der tuberösen Sklerose.
Zeitschr.Neurol. 18,291,1913.

KURTZ, L.: Die bei der tuberösen Sklerose vorkommenden Hautveränderungen und ihre pathogenetische Bedeut.
Dermat.Wschr. 98,357,1934.

KVEIM, A.: Über Adenoma sebaceum und seinen Platz im neurocutanen Syndrom - tuberöse Hirnsklerose - und dessen Beziehung zur v. RECKLINGHAUSENschen Krankheit.
Acta Dermatovenerol. (Stockholm) 18,673-683, 1937.

LEBOUC, L.: Zit. nach HELLER, J.

MESTAGH, CH.: Adénomes sébacés symétriques des joues (type PRINGLE) avec fibromes des rebords ungéaux.
Arch.belg.Dermat. 6,165-166,1950.
Zit.Zbl.Hautkrht. 78,347,1952.

MARCHIONINI, A.: Hautveränderungen bei nicht syphilitischen, organischen Erkrenkungen des ZNS.
Fortschr.Neurol. 6,300,1934.

MICHELSON, H.E.: Adenoma Sebaceum PRINGLE and Subungual Fibromas.
Arch.of Dermat. 33,903,1936.

NAVARRO, A. u. AGUILERA, L.: BOURNEVILLE-PRINGLEsche Erkrankung mit Fibromatosis subungualis.
Actas dermato-sifilogr. 30,243253,1939 (Span.)
Zit.Zbl.Hautkrht. 62,499,1939.

NEBENFÜHRER, L.: Ein Fall von Adenoma sebaceum.
Zit.Zbl.Hautkrht. 48,514,1934.
Sitzg.d.Ungar.Dermat.Ges. v. 12.Januar 1934.

NIKOLOWSKI, W.: Neurogene Hauttumoren ungewöhnlicher Art.
Arch.f.Dermat. 197,484,1954.

OULMANN, L.: Adenoma Sebaceum.
Arch.of Dermat. 32,330,1935.

PAROUNAGIAN, M.: A Case for Diagnosis (Morbus PRINGLE).
Arch.of Dermat. 31,420,1935.

POLLAND, R.: Ein Fall von Fibromatosis subungualis.
Dermat.Zeitschr.23,542,1916.

PRIBILLA, F.: Zur Frage der Nagelveränderungen.
Med.Wschr. 903,1955.

PRINGLE, J.: Ein Fall von kongenitalem Adenoma.
Monatshefte für praktische Dermatol.
10,149,1890.

REITMANN, K.: Zur Kenntnis des Adenoma sebaceum PRINGLE.
Arch.f.Dermat. 83,177,1907.

RICHON, S. u. TESSLER: Tumeurs de KOENEN.
Bull.Soc.Franc.Dermat.et Syphil. 56,242, 1949.

SAUNDERS: Zit. bei VALADE, K.

SAALFELD, W.: Papillomata perionychalia.
Zbl.Hautkrht. 21,557,1927.

SAALFELD, E. u. SAALFELD, U.: Die v.RECKLINGHAUSENsche Krankheit.
Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Springer-Verlag,Berlin.12/2,65,1932.

SAKURANE, K.: A Case of Fibroma Durum Multiplex on the Tips of the Fingers and Toes of an Infant. Japan.Journ.of Dermat. and Urol. 24/2,8, 1924.
Zit.Zbl.Hautkrht.14,72,1924.

SCHUERMANN, H.: Die Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen.
Urban u. Schwarzenberg,München-Berlin,1955.

SENEAR, F. u. KERSTING, D.: Adenoma Sebaceum.
Arch.of Dermat. 70,538-540,1954.

SKEER, J.: Adenoma sebaceum(PRINGLE),v.RECKLINGHAUSEN's DISEASE,subungual Fibromatosis associated with Tuberous Sclerosis and Epilepsie - a Symptome-Complex.
Urologic Rev. 42,110-114,1938.

SCHOLL, K.: Ein Fall von Morbus PRINGLE mit ausgesprochener Osteoporose des Schädeldaches.
Dermat.Wschr. 114,65-72,1942.

SUTTON, O.: Zit. bei HELLER, J.

TOURAINE, A. u. SCEMANA, L.: Adénomes sébacés symétriques et scléreuse tubereuse.
Bull.Soc.Franc. de Dermat. et Syphil. 43,1936,1276-1280.

TOURAINE, A. u. LORTAT-JACOB, E.: Adénomes sébacés(type BALZER-MENETRIER) familiaux et à début tardif.
Bull.Soc.Franc. de Dermat. et Syphil. 46,696-698,1939.

TOURAINE, A., HOROWITZ, A., MLLE LAMBERGEON, S., CHERTIER, M.: Epiloia familiaire.
Bull.Soc.Franc. de Dermat. et Syphil. 247,1949

URBACH, E. u. WIEDMANN, A.: Morbus PRINGLE und Morbus RECKLINGHAUSEN und ihre Beziehungen zueinander.
Arch.f.Dermat. 158,334-343,1929.

VALADE, K.: A Case for Diagnosis (Multiple Fibromas, Osseous Cysts,Adenoma Sebaceum). Arch.of Dermat. 27,1006-1007,1933.

VALADE, K.: Adenoma Sebaceum and Nevoid Subungual Tumors. Arch.of Dermat. 26,191,1932.

WEIRICH, E.: Das Vorkommen von Nagelveränderungen bei Gesunden und Hautkranken. In "Der Hautarzt". 6,537-539,1955.

WEYGANDT, W.: Hautveränderungen bei tuberöser Sklerose. Arch.f.Dermat. 132,466-473,1921.

WIMMER, A.: Die Hautveränderungen bei tuberöser Sklerose Inauguraldissertation, Köln,1937.

WUCHERPFENNIG, V.: Ein Fall von Adenoma sebaceum. Im Zbl.Hautkrht. 33,323,1930.

L E B E N S L A U F

Meine Heimatstadt ist Würzburg am Main. Ich wurde dort am 8. August 1931 als Sohn des Hauptlehrers Carl-Hanns Lick und seiner Ehefrau Margarete geb. Bauer geboren. Ich habe noch einen älteren Bruder und zwei jüngere Schwestern. Mein Vater starb 1934. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule von 1938 bis 1941 trat ich in das Realgymnasium in Würzburg ein, das ich bis zur Zerstörung meiner Heimatstadt im Jahre 1945 besuchte. Von 1945 bis 1950 war ich Schüler der Städtischen Oberrealschule in Marktbreit am Main. 1950 legte ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule in Würzburg ab. Im Wintersemester 1950/51 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Würzburg, wo ich 1953 auch die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im gleichen Jahre begann ich das Studium der Psychologie und Philosophie. 1954 wurde ich Stipendiat bei der Studienstiftung des deutschen Volkes. Im März 1955 legte ich die Diplomvorprüfung für Psychologie ab. Mein Medizinstudium beendete ich im August 1956 mit dem medizinischen Staatsexamen. Seither war ich mit der Abfassung meiner Dissertation beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hermine J. Lick

RUDOLF DAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KLOPFSTEINSTR. 3